



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## **Novos tratamentos no Linfoma de Células do Manto - a Propósito de um Caso Clínico**

**CÁTIA SOFIA DA SILVA BRITO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

2017

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina  
6º Ano Profissionalizante

## Novos tratamentos no Linfoma de Células do Manto a Propósito de um Caso Clínico

Artigo tipo “case report”

CÁTIA SOFIA DA SILVA BRITO

Orientadora: **Dr.ª Maria Alexandra dos Santos Mota da Silva**

Categoria: Assistente Hospitalar Graduada de Hematologia Clínica no Centro Hospitalar do Porto e Professora Auxiliar Convidada do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº228, 4050-313, Porto

Ano letivo: 2016/2017

**Porto, Junho de 2017**

## Lista de abreviaturas

**LCM:** linfoma de células do manto

**LHN:** linfoma não-Hodgkin

**FISH:** técnicas de hibridização por fluorescência in situ

**OMS:** Organização Mundial de Saúde

**SOX11:** Sry-related high-mobility-group box

**ZM:** zona do manto (ZM)

**LDH:** lactato desidrogenase (LDH)

**TC:** tomografia computadorizada (TC)

**VEB:** vírus Ebstein-Barr (VEB)

**VIH:** vírus da imunodeficiência humana (VIH)

**slg:** imunoglobulinas de superfície

**PET-TC:** tomografia de emissão de positrões

**MIPI:** Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

**IGVH:** hipermutação somática da cadeia pesada das imunoglobulinas (IGVH)

**ESMO:** European Society for Medical Oncology

**HiperC-VAD:** ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, citarabina e metotrexato

**R-HyperC-VAD:** rituximab associado a HiperC-VAD

**ASCT:** transplante autólogo de células stem

**ASH:** American Society of Hematology

**CHOP:** ciclofosfamida, doxiubicina, vincristina e prednisolona

**R-CHOP:** CHOP em associação com rituximab

**R-DHAP:** rituximab, dexametasona, citarabina e cisplatina

**HD-AraC:** alta dose de citarabina

**MTX:** metotrexato

**OR:** resposta global

**CR:** resposta completa

**OS:** sobrevivência global

**FFS:** sobrevida livre de doença

**TRM:** mortalidade associada ao tratamento

**R-FC:** fludarabina e ciclofosfamida

**VR-CAP:** bortezomib, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, e prednisolona

**DRM:** doença residual mínima

**NK:** Natural Killer cells

**FDA:** Food and Drug Administration

**EMA:** European Medicines Agency

**BVR:** bendamustina, bortezomib e rituximab

**CHMP:** Committee for Medicinal Products for Human Use

**Btk:** tirosina cinase de Bruton

**EGFR:** recetor de fator de crescimento epidérmico

**TEC:** proteína cinase de tirosina (TEC)

**BLK:** cinase de linfócitos B (BLK)

**BMX:** tirosina quinase epitelial/endotelial

**HER2:** recetor do fator 2 de crescimento epidérmico humano

**HER4:** fator de crescimento epidérmico humano 4

**DRM:** Doença residual mínima

**SU:** serviço de urgência

**Hb:** hemoglobina

**LCR:** líquido cefalorraquidiano

## **Resumo**

O linfoma de células do manto (LCM) é um subtipo de linfoma não-Hodgkin derivado de células B. Apesar de ser um linfoma raro, tem uma apresentação agressiva e um prognóstico pouco favorável. É uma patologia mais frequente em homens, sendo diagnosticada por volta dos 68 anos. O LCM é definido pela sobreexpressão da ciclina D1, em 95% dos casos, resultando numa desregulação do ciclo celular. O conhecimento aprofundado deste tipo de neoplasias permitiu uma melhor compreensão do microambiente linfocítico, no sentido de desenvolver agentes mais específicos, dirigidos a vias de sinalização, com potencial para melhorar as atuais opções de tratamento. Como exemplo temos a via da tirosina cinase de Bruton's (Btk), responsável pelo aumento de uma proteína integral na via do recetor de células B, onde vai atuar o Ibrutinib. O presente artigo descreve um caso de um doente com LCM, que foi tratado com Ibrutinib, e seguido no Serviço de Hematologia Clínica do Centro Hospitalar do Porto.

**Palavras-chave:** LCM, microambiente, tratamento, Ibrutinib, novos fármacos

## **Abstract:**

Mantle Cell Lymphoma (MCL) is a subtype of non-Hodgkin lymphoma originated from B-cells. Despite being a rare type of lymphoma, it has a very aggressive presentation and an unfavorable prognosis. It is more common in men, the average age of diagnosis being 68 years. MCL is defined by the over-expression of D1 cyclin, in 95% of all cases, which leads to a deregulation of the cellular cycle. A deeper knowledge of this type of neoplastic diseases has allowed a better understanding of the lymphocytic micro environment, so as to develop more specific agents, directed towards signaling pathways, with the potential to improve the current treatment options. As an example we have the Bruton's tyrosine kinase (Btk) pathway, responsible for the increase of an integral protein on the B-Cell receptor pathway where Ibrutinib acts. This article describes the case of a patient with MCL, treated with Ibrutinib, and followed in the Clinical Hematology Service of Centro Hospitalar do Porto.

**Key-words:** MCL, microenvironment, treatment, ibrutinib, new agents

## Introdução

O Linfoma de Células do Manto (LCM) é um subtipo raro de linfoma não-Hodgkin (LNH), considerado incurável (1). Segundo a OMS, é caracterizado como um linfoma indolente de células B mas com um curso clínico agressivo (2).

Tendo sido considerado o linfoma com pior prognóstico a longo prazo, desde o seu reconhecimento como uma entidade patológica separada, em 1994, a mediana de sobrevivência do LCM passou de 2,5 anos para 5 (2). Desta forma, o seu prognóstico, anteriormente reconhecido como uniformemente sombrio, transformou-se atualmente num espectro de cenários clínicos altamente heterogêneos (3).

## Epidemiologia

As neoplasias hematológicas são a sétima causa mais comum de cancro, onde se destacam os linfomas não-Hodgkin (LNH), que representam cerca de 85% destas neoplasias (4). O LCM é um subtipo de linfoma de células B que representa 3%-6% dos LNH, com uma incidência anual de 0,5 casos por 100.000 habitantes (5, 44).

Este subtipo de neoplasia hematológica é 4 vezes mais frequente em homens que em mulheres, sendo diagnosticada por volta dos 68 anos (6).

## Etiopatogenia

O LCM é caracterizado, em 95% dos casos, pela  $t(11;14)(q13;q32)$ , envolvendo os genes Bcl-1, no cromossoma 11, e o da cadeia pesada da imunoglobulina, no cromossoma 14, resultando numa sobreexpressão da proteína Bcl-1, também conhecida por ciclina D1, levando a uma desregulação do ciclo celular e na progressão das células da fase G1 para a fase S, por ativação de cinases ciclina-dependentes (CDK 4 e 6) (1). Esta translocação pode ser identificada por citogenética convencional, técnicas de hibridização por fluorescência in situ (FISH) ou biologia molecular (1, 4).

Existem alguns casos de LCM negativos para a ciclina D1, mas nestas situações existe uma sobreexpressão da ciclina D2 ou D3 (7).

Outra alteração encontrada frequentemente é a expressão da Sry-related high-mobility-group box (SOX11), sendo um marcador de diagnóstico, bem como de prognóstico (4, 8), desempenhando um papel importante no controle da diferenciação celular (4).

Todas estas alterações propiciam à formação de um microambiente tumoral importante para o desenvolvimento e progressão da neoplasia. A resposta inflamatória que surge inicialmente, quer a nível local, quer a nível sistémico, é induzida por

citocinas, quimiocinas e pequenas proteínas inflamatórias, derivadas do tumor e do próprio sistema imune. Este diálogo entre o sistema imune e o tumor leva então ao desenvolvimento de um microambiente favorável à sobrevivência das células cancerígenas (9, 10).

A patogênese do LCM é complexa e envolve alterações moleculares a diversos níveis, destacando-se alguns genes e vias representados na tabela 1 (4).

As mutações NOTCH1/NOTCH2 estão associadas a formas mais agressivas, sendo descritas em aproximadamente 5-10% dos doentes (4, 8) A nível etiológico, não foi identificado nenhum fator causal de LCM ou para a maioria dos doentes com LNH de outros tipos (4, 13).

Vias reguladoras do ciclo celular e senescência	ARF / BMI1 / CDK4 / INK4 / RB1
Vias de resposta a lesão do DNA	ATM / CCND1 / TP53
Genes envolvidos em outras vias de sinalização	BTK / AKT / mTOR / WNT / NF-kB / TNF / NOTCH

Tabela 1: Genes e vias envolvidas na patogênese

### Classificação

O LCM é classificado clinicamente em clássico e indolente (2). A forma indolente é caracterizada pela ausência da expressão do SOX11, sendo um biomarcador promissor desta forma de LCM. Tipicamente os doente apresentam-se assintomáticos, com baixa a moderada linfocitose, baixa proliferação celular, Ki 67 baixo (<10%)

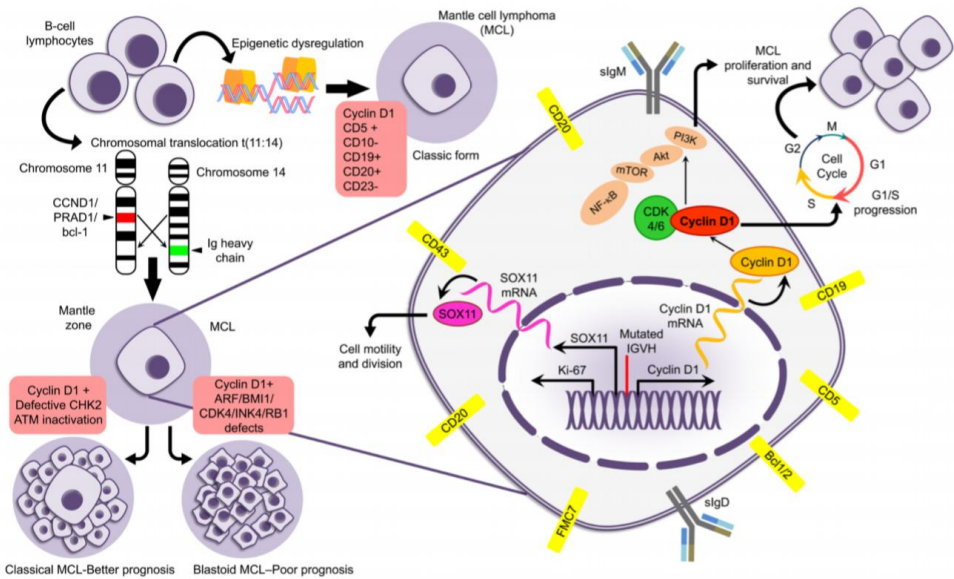


Figura 1: Descrição da patologia e imunologia do LCM; fonte (4)

e hipermutação dos genes IGVH (12, 14). A comparação genética entre a forma indolente e clássica mostrou 13 genes com significado patológico, sendo que a ausência destes genes está associada ao subtipo indolente, com uma maior taxa de sobrevida global, geralmente 7-10 anos (4). Já a forma clássica parece derivar de células B-naïve que expressam o SOX11 e, tipicamente, envolve os gânglios linfáticos, com possível envolvimento do trato gastrointestinal e anel de Waldeyer (14).

Patologicamente, o LCM pode ser classificado como clássico ou blastóide, sendo a forma blastóide associada a uma variante mais agressiva, a alterações genéticas adicionais que potenciam o seu pior prognóstico (4).

## **Apresentação clínica /**

### **Diagnóstico e estadiamento**

Os doentes com LCM geralmente apresentam linfadenopatias generalizadas palpáveis (75%), associada a sintomas sistémicos, dos quais se destacam: anorexia, astenia, febre, suores noturnos, náuseas, vômitos e dor abdominal (15). O envolvimento extra ganglionar é comum, nomeadamente medula óssea, trato gastrointestinal e anel de Waldeyer (15).

O diagnóstico deverá ser realizado após biópsia excisional do

gânglio linfático. Histologicamente, o LCM é caracterizado pela expansão de células características da zona do manto com linfócitos atípicos (células com núcleos irregulares, cromatina moderadamente condensada e pouco citoplasma, assemelhando-se com células pequenas do linfoma folicular) (4). Imunofenotipicamente, são CD5, CD19, CD20, CD22, CD43, e FMC7 positivos e tipicamente CD10, CD23 e BCL6 negativos. A imunohistoquímica, em 95% dos casos, é positiva para a ciclina D1 e o SOX 11 poderá ser útil quando esta é negativa (16).

Segundo os consensos da ESMO, apesar de o fenótipo poder ser sugestivo de doença, a confirmação do diagnóstico requer a demonstração da expressão da ciclina D1 ou a presença da translocação t(11;14) (12, 13).

O diagnóstico diferencial do LCM inclui outros linfomas de pequenas células, nomeadamente o linfoma linfocítico linfócitos, uma vez que este também é CD5 positivo (16).

O estadiamento é realizado com base no hemograma com morfologia do sangue periférico, bioquímica, incluindo lactato desidogrenase (LDH),  $\beta$ 2-microglobulina e biópsia da medula óssea. A tomografia computadorizada (TC) do pescoço, tórax, abdómen e pelve é importante não só para o estadiamento, bem como para avaliar a resposta ao tratamento. Quando existem sintomas



cl clinicamente relevantes, também deve ser realizada a avaliação do trato gastrointestinal (17).

## Fatores de prognóstico

A evolução clínica do LCM é bastante variável (12). O MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) foi formulado pela “European Mantle Cell Lymphoma Network”, em 2008, no sentido de estratificar os doentes em três diferentes grupos de risco: baixo risco (mediana de sobrevivência aos 5 anos de 60%), médio risco (mediana de sobrevivência de 51 meses) e alto risco (mediana de sobrevivência de 29 meses), sendo avaliados os seguintes fatores: status ECOG (Easterne Cooperative Oncology Group), que varia numa escala de 0 a 5; idade (superior a 65 anos); contagem de leucócitos e níveis de LDH (12, 18, 19, 20).

O índice Ki67, determinado histologicamente, tem sido o biomarcador de prognóstico mais poderoso, sendo útil na determinação da sobrevida global dos pacientes com LCM. Um alto índice de Ki67 indica uma atividade tumoral elevada, estando correlacionado a um pior prognóstico (19, 21).

Relativamente ao fator de transcrição SOX11, é um marcador útil para diferenciar a forma clássica da

forma indolente, e também na monitorização da resposta terapêutica e possíveis recidivas da doença (4, 12, 22).

## Tratamento

Apesar de ser uma neoplasia agressiva, nem todos os doentes necessitam de tratamento imediato. A decisão terapêutica inicial é bastante importante e baseada na idade do doente, no estadio da doença e no seu estado geral (23, 24). Quando a apresentação inicial é a forma indolente, é possível atrasar o tratamento sem que haja uma alteração da esperança média de vida. Nas situações em que não há sintomatologia, níveis de LDH e  $\beta$ 2-microglobulina normais, diâmetro máximo do tumor de 3cm, histologia não blastóide/pleomórfica e Ki67<30% é recomendado apenas vigilância clínica (25).

### Doentes jovens:

Em doentes jovens, com boa condição física inicial, utilizam-se esquemas de poliquimioterapia agressiva contendo citarabina em alta dose (HD-AraC), seguida de transplante de medula óssea autólogo ou alogénico de células hematopoiéticas (12, 16, 25). Um esquema frequentemente utilizado neste grupos de doentes é o RCHOP (ciclos de rituximab com ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e

prednisolona) alternado com RDHAP (dexametasona, citarabina e cisplatina), seguido de transplante autólogo. Um outro regime de quimioterapia possível é o HiperC-VAD que inclui: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona alternado com alta dose de citarabina e metotrexato, por 6 a 8 ciclos (1, 26). Inicialmente, o esquema R-CHOP era o mais utilizado, contudo, estudos mais recentes revelaram que os esquemas com alta dose de citarabina ou esquemas alternados apresentam melhores resultados (25, 26).

#### Doentes acima dos 65 anos:

Em doentes mais velhos a instituição da terapêutica é um desafio pois existe uma menor tolerância e

maior risco de toxicidade hematológica (18, 24). De uma forma global, no caso dos doentes apresentarem boa condição física inicial, serão tratados como os doentes mais jovens. No caso de apresentarem comorbilidades e elevado risco de toxicidade hematológica, deverão ser adotados esquemas sem antraciclinas (2, 18, 25).

O esquema R-CHOP poderá ser uma alternativa terapêutica ao HD-AraC, com uma duração de remissão de 17 meses, taxa de resposta global de 96% e resposta completa de 48% (1).

Outros esquemas terapêuticos em doentes mais velhos incluíram citarabina, numa dose de  $800\text{mg}/\text{m}^2$ , durante 3 dias, com bendamustina e rituximab, levou a uma resposta completa de 95%, em casos

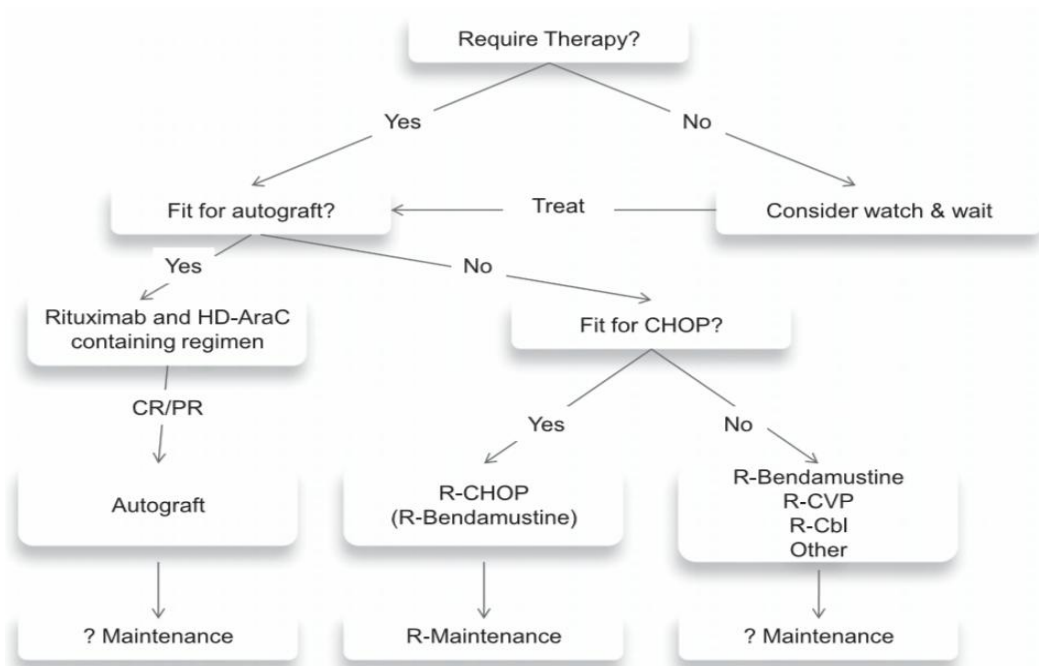


Figura 2: Via para tratamento de primeira linha do LCM; fonte (18)

previamente não tratados. Contudo, provocou uma toxicidade hematológica significativa, estando a ser utilizadas doses mais baixas (25, 29).

#### Doença refratária:

Não há um esquema terapêutico para a doença refratária ou recidivante, estando a ser explorados diferentes combinações de fármacos, nomeadamente: rituximab, gemcitabina, oxaliplatina, alternando com altas doses de metotrexato e citarabina, fludarabina, ciclofosfamida e bendamustina / rituximab (25). O ibrutinib é um novo fármaco que está atualmente a ser utilizado na doença refratária, sendo especificado mais adiante (39).

#### Outros fármacos:

Atualmente, existem quatro agentes biológicos aprovados, na Europa, para o tratamento do LCM: temsirolimus, lenalidomida, bortezomib, ibrutinib (Tabela 3), e ainda novos fármacos em investigação, nomeadamente o idelalisib, Venetoclax e o antígeno quimérico anti-CD19 do recetor de células T. (24, 25). Estes agentes têm como alvo componentes

das vias proliferativas intracelulares, interação entre as células neoplásicas e o microambiente tumoral (24).

#### *Temsirolimus:*

Aprovado pela EMA em 2007 para o tratamento do LCM, este fármaco foi projetado para inibir a enzima serina / treonina cinase. Esta enzima desempenha um papel fulcral numa cascata de reações moleculares envolvidas no controle do crescimento e divisão celular, sendo que nas células neoplásicas esta enzima promove o crescimento celular descontrolado (31).

#### *Lenalidomida:*

A lenalidomida é um fármaco imunomodulador, aprovado pela EMA a 27 de Outubro de 2011, para o tratamento do LCM. Apresenta propriedades antineoplásicas, antiangiogénicas, pro-eritropoiéticas e imunomoduladoras. Especificamente, este fármaco inibe a proliferação de determinadas células tumorais hematopoiéticas, aumenta a imunidade mediada por células T e células NK (Natural Killer cells) (31). Impede a neovascularização mediante o bloqueio

Treatment	No. patients	ORR	CR	Median DOR (months)	Median PFS (months)	Median OS (months)
Ibrutinib <sup>16</sup>	111	68%	21%	17.5	13.9	Not reached
Bortezomib <sup>49</sup>	155	33%	8%	9.2	6.5	23.5
Lenalidomide <sup>51</sup>	134	28%	8%	16.6	4	19
Temsirolimus <sup>50</sup>	54*	22%	2%	7.1	4.8	12.8

Tabela 3: Comparação dos 4 fármacos no uso do tratamento do LCM, fonte (18)

#### Legenda:

OR: resposta global; CR: resposta completa; OS: sobrevivência global; FFS: sobrevida livre de doença; TRM: mortalidade associada ao tratamento.

da migração e da adesão das células endoteliais e da formação de microvasos, aumenta a produção da hemoglobina fetal pelas células estaminais hematopoiéticas CD34+ e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (p. ex., TNF- $\alpha$  e IL-6), pelos monócitos (32).

Nos doentes com LCM tratados com lenalidomida, não se observou uma diferença global na segurança e na eficácia, nos doentes com 65 anos de idade ou mais, em comparação com os doentes mais jovens. Contudo, como os doentes mais velhos têm uma maior probabilidade de redução da função renal (33).

#### *Bortezomib:*

O bortezomib é um inibidor do proteossoma, aprovado pela EMA em 2014 para o tratamento do LCM. Este fármaco atua interagindo com um resíduo de treonina na subunidade  $\beta$  do proteossoma 20S, responsável pela atividade proteolítica da quimiotripsina, induzindo a apoptose. Esta ação resulta da inibição do NF $\kappa$ B, francamente aumentado no LCM, através da diminuição da degradação proteossomal do I $\kappa$ B (34)

O maior efeito secundário associado ao bortezomib é a neuropatia periférica, com uma incidência entre os 31% e 45% (4, 34).

Em pacientes mais velhos, que não são selecionados para uma

terapêutica agressiva com citarabina, o bortezomib é uma opção apropriada, contudo a taxa de progressão mantém-se elevada, com uma baixa taxa de sobrevivência a longo prazo (34, 35).

#### *Ibrutinib:*

De uma forma generalizada, o ibrutinib funciona bloqueando a enzima tirosina cinase de Bruton (Btk), ao ligar-se irreversivelmente a um resíduo de cisteína (C481), no centro ativo desta enzima, que tem um papel fundamental na sobrevivência dos linfócitos B e na sua migração para os órgãos onde estas células normalmente se dividem. Ao bloquear o Btk, o ibrutinib diminui a sobrevivência e a migração dos linfócitos B, retardando assim a progressão neoplásica (36, 37, 38).

a) Ibrutinib como agente único em doentes com recidiva ou doença refratária:

Neste grupo de doentes, mesmo em ensaios clínicos de fase inicial, ficou claro que o ibrutinib tinha alguma eficácia. Num estudo multicêntrico de fase I, 56 doentes com LNH de linhagem B foram tratados com ibrutinib como agente único, com esquemas de dosagem múltiplos. De entre estes, 9 doentes estavam diagnosticados com LCM, onde 7 obtiveram uma boa resposta terapêutica, em que 3 doentes obtiveram a remissão completa. Os efeitos adversos mais comuns foram

diarreia, náuseas, fadiga e mialgia. Efeitos adversos mais graves foram raros, e o mais comumente encontrado foi a citopenia (<15%). Uma dose de 560 mg, por via oral diariamente, foi bem tolerada, tendo sido escolhida para o estudo de fase II (39). No ensaio clínico de fase II, que levou à aprovação FDA do ibrutinib em doentes com patologia refratária ou recidiva do LCM, 111 doentes diagnosticados com LCM, foram tratados com ibrutinib, como agente único, numa dose de 560 mg/dia. A idade média dos pacientes neste estudo foi de 68 anos sendo, desta forma, uma amostra representativa da população típica de pacientes com LCM. Observou-se uma taxa de resposta global de 68% (75 pacientes), com uma taxa de resposta completa de 21% e uma taxa de resposta parcial de 47%. A taxa estimada de sobrevivência global foi de 58% aos 18 meses. Em suma, este estudo concluiu que o ibrutinib demonstra alguma eficácia como único agente no LCM recidivante ou refratárias (40).

b) Ibrutinib em esquemas combinados:

O ibrutinib tem sido estudado em associação com outros fármacos, no sentido de potenciar o efeito terapêutico.

A associação do ibrutinib com rituximab é um exemplo que tem vindo a ser testado em doentes com várias

neoplasias malignas de células B, incluindo o LCM. Em estudos pré-clínicos, surgiram preocupações de que os efeitos fora do alvo do ibrutinib podem limitar a eficácia do rituximab quando usados em combinação (38). Num estudo de fase II, com 50 doentes com recidiva de LCM ou doença refratária, foram tratados com rituximab e ibrutinib, com um seguimento médio de 6,5 meses. A taxa de resposta global foi de 87%, com uma taxa de remissão completa de 38%. Dos 33 pacientes com Ki67 inferior a 50%, a taxa de resposta global foi de 100%, com uma taxa de remissão completa de 48%. Estes dados sugerem que este regime pode ser mais eficaz em doentes sem a variante blastóide, uma vez que está associada a um Ki67 mais elevado (38, 41).

A bendamustina é um agente alquilante com eficácia no LCM, utilizado em combinação com rituximab. Um estudo de fase I/Ib avaliou a segurança da bendamustina (90 mg /m<sup>2</sup>, no 1º e 2º dia, durante seis ciclos) e rituximab (375 mg /m<sup>2</sup> no 1º dia, durante seis ciclos) com ibrutinib (280 ou 560 mg por dia indefinidamente) em 48 pacientes com LNH. Destes, 17 tinham LCM (em que 5 não tinham tido tratamento prévio). Os efeitos adversos mais comuns foram citopenias e erupções cutâneas. No grupo de doentes com LCM, a taxa global de resposta foi de 94%, comum a taxa de

remissão completa de 76%. A dose recomendada para o estudo de fase 2 de ibrutinib em associação com R-bendamustina em doentes com LNH é de 560 mg. Os autores concluíram que a combinação tem eficácia promissora, particularmente em LCM (42).

Num esforço para definir a contribuição de ibrutinib em estratégias de indução agressivas, a European MCL Network está a financiar o estudo Triangle, de fase III, que aleatoriza os doentes com LCM a um dos três grupos de tratamento: RCHOP alternando com dexametasona, citarabina e cisplatina (RDHAP) e transplante autólogo; RCHOP/RDHAP com ibrutinib seguido de transplante autólogo com manutenção de ibrutinib; e RCHOP / RDHAP com ibrutinib seguido de manutenção de ibrutinib (43). Um outro ensaio que utiliza o ibrutinib como terapêutica de manutenção para doentes com LCM, “A Phase II Clinical Trial Evaluating Ibrutinib Maintenance Following Intensive Induction for Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma (MCL)”, está a ser realizado com o objetivo de determinar a eficácia do ibrutinib como terapêutica de indução após quimioterapia de indução. Espera-se que os primeiros resultados deste estudo sejam publicados em 2018 (44).

c) Dificuldades no uso de ibrutinib em doentes com LCM:

Apesar da eficácia clínica de ibrutinib no tratamento de LCM, existem algumas características que podem afetar o desenvolvimento futuro deste fármaco ou o seu uso clínico, tais como: custo, efeitos fora do alvo, interações medicamentosas e desenvolvimento de resistências (38). Para além de inibir a Btk, o ibrutinib também pode inibir outras cinases com resíduos de cisteína semelhantes nos seus locais ativos, tais como: ITK, recetor de fator de crescimento epidérmico (EGFR), proteína cinase de tirosina (TEC), cinase de linfócitos B (BLK), a tirosina quinase epitelial/endotelial (BMX), o recetor do fator 2 de crescimento epidérmico humano (HER2) e o factor de crescimento epidérmico humano 4 (HER4), entre outros (38). O ibrutinib, ao inibir o EGFR, que existe em elevada quantidade na camada basal da epiderme e na mucosa intestinal, vai provocar como principais efeitos adversos erupções cutâneas e diarreia que geralmente ocorre nas primeiras 4 semanas após o início do tratamento. Em semelhança com outros inibidores da EGFR, as erupções relacionadas com ibrutinib devem ser tratadas de acordo com a gravidade da reação (25, 38).

Aproximadamente 50% dos doentes que receberam ibrutinib apresentaram hemorragias ligeiras (contusões espontâneas ou petéquias) contudo, 5% dos doentes apresentaram

hemorragia significativa após trauma, uma vez que in vitro se verificou que o ibrutinib inibe essencialmente a agregação plaquetária, resultando numa diminuição da adesão plaquetária no fator von Willebrand (38) devendo-se evitar, sempre que possível, a anticoagulação (38, 40).

Outro fator a ter em conta quando se usa o ibrutinib são as interações medicamentosas, uma vez que o fármaco é metabolizado no fígado pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4), o que pode resultar em interações medicamentosas com indutores (anticonvulsivantes) ou inibidores (nomeadamente os antifúngicos, agentes anti-virais usados no tratamento do HIV, ciprofloxacina e tetraciclina) de CYP3A4 (38, 46).

A resistência primária e adquirida tem sido observada em doentes com LCM tratados com ibrutinib, com baixas taxas de resposta à terapêutica. Em semelhança à leucemia mieloide crónica, onde a resistência adquirida pode ser observada após um período prolongado de tratamento com inibidor de tirosina cinase, a terapêutica prolongada com ibrutinib pode levar à resistência através da inibição da ligação irreversível de Btk, por exemplo, por mutação da cisteína de ligação. Um outro estudo conclui que a resistência ao ibrutinib poderá ser causada pela ativação do promotor de cadeia leve do fator nuclear

alternativo da via das células B ativadas (NFKB) (via MAP3K14) (38, 39).

#### *Idelalisib:*

O idelalisib é um fármaco oral, inibidor da PI3K, potenciando a apoptose, que apresentou taxas de respostas encorajadoras, contudo a esperança média de sobrevida não ultrapassou os 4 meses, desenvolvendo resistências quando agente único (4, 46). Este agente está, atualmente, a ser investigado em associação com outros esquemas de quimioterapia assim como muitos outros agentes desta classe, alguns demonstrando-se promissores (46). É de salientar alguns efeitos adversos que podem condicionar a utilização deste fármaco, nomeadamente diarreia profusa e pneumonite (46).

#### *Venetoclax:*

O Venetoclax é uma biomolécula, criada laboratorialmente, que mimetiza o BH3, impedindo a inibição do BCL-XL, com baixo risco de trombocitopenia. Nos estudos de fase I até então realizados, este fármaco mostrou grande potencial como agente único em LCM refratário ou recidivante, com baixa toxicidade e risco de síndrome de lise tumoral. Atualmente encontra-se a decorrer um estudo de associação entre o Venetoclax e o ibrutinib [NCT02471391] (46).

*Antigénio quimérico Anti-CD19 do recetor de células T:*

Entre os estudos mais recentes surgiu, criado pela bioengenharia, o antigénio quimérico Anti-CD19 do recetor de células, que reconhece e ativa domínios de células T. O sucesso desta nova estratégia tem sido relatado em doentes com leucemias e linfomas refratários de células B. Contudo ainda não estão disponíveis à data os resultados dos estudos em doentes com LCM (46).

## **Apresentação do Caso**

Doente do sexo masculino, nascido a 22/06/1948, caucasiano, dador regular de sangue, é encaminhado, em Maio de 2006, para a consulta externa de hematologia do Centro Hospitalar do Porto, por trombocitopenia ligeira, com evolução de um ano, sem clínica hemorrágica. Estava totalmente assintomático. Ao exame físico apresentava uma esplenomegalia com cerca de 6cm abaixo da grade costal, sem adenopatias periféricas ou outros achados relevantes. Estudo analítico inicial: hemoglobina de 11,1g/dL, leucócitos  $6,79 \times 10^3/\mu\text{L}$ , linfócitos  $2,92 \times 10^3/\mu\text{L}$  (43,0%), linfócitos atípicos 8,0%, neutrófilos  $3,12 \times 10^3/\mu\text{L}$  (46,0%), e plaquetas  $118 \times 10^3/\mu\text{L}$ . A análise morfológica do sangue periférico revelou a presença de células um pouco

maiores que o linfócito, com alta relação núcleo/citoplasma, núcleo geralmente clivado apresentando cromatina densa e raras células de maior tamanho, com nucléolo. O aspirado de medula óssea evidenciou a presença de bastantes megacariócitos em diferentes estádios de maturação e poucas plaquetas e presença de 2,3% de linfócitos atípicos, não tendo sido realizado estudo imunofenotípico. A biópsia da medula óssea mostrou a presença das três linhas hematopoiéticas com leve hiperplasia reativa, destacando-se nódulos linfoides no centro das locas constituídos por elementos de tipo centrocitóide, sendo estabelecido o diagnóstico de linfoma esplénico. O doente foi submetido a esplenectomia, cuja histologia mostrou linfócitos de tamanho pequeno a intermédio, escasso citoplasma e núcleos irregulares, por vezes alongados, de cromatina grumosa e sem nucléolo evidente e estudo imunohistoquímico: filiação linfoide B dos elementos celulares descritos com expressão de Bcl2, CD5 duvidoso, concluindo que os aspetos observados seriam de linfoma B de células pequenas, de tipo centrocitóide. A presença da t(11;14) permitiu o diagnóstico de LCM. Ao momento do diagnóstico, o doente apresentava um MIPI de baixo risco. , realizou 8 ciclos de quimioterapia com esquema R-CHOP. A 12 de Julho de



2007 foi submetido a auto-transplante, mantendo-se em RC até Junho de 2015

Em Dezembro de 2015, o doente é observado por tumefação dolorosa na região inguinal esquerda. Ao exame físico apresentava uma pequena tumefação com dor à palpação, dura e móvel, com cerca de 2cm. Realizou ecografia inguinal que demonstrou múltiplos gânglios linfáticos a nível inguinal. Foi submetido a biópsia excisional de adenopatia inguinal esquerda, a qual revelou um gânglio linfático com aspetos morfológicos e perfil imunohistoquímico de linfoma do manto, com características sugestivas de variante agressiva pleomórfica / blastóide (imunorreatividade das células neoplásicas para CD20, CD55, Bcl2, ciclina D1 e Ki67 de 60%) e a presença da translocação (11;14)

Em cerca de 3 semanas, a doença evoluiu de forma rápida e agressiva. O doente referiu queixas de disfagia, odinofagia, bem como a presença de tumefações axilares bilaterais de crescimento rápido, e uma tumefação ao nível da pálpebra superior do olho direito. Ao exame objetivo ainda se observou uma lesão infiltrativa na amígdala esquerda, que ultrapassava a linha média. O estudo analítico revelou: hemoglobina de 12,2g/dL, leucócitos  $11,07 \times 10^3/\mu\text{L}$ , linfócitos  $3,76 \times 10^3/\mu\text{L}$ , linfócitos atípicos 3%, neutrófilos  $6,42 \times 10^3/\mu\text{L}$ , e plaquetas  $213 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; DHL aumentada. Nos exames de

imagem verificou-se doença extensa: atingimento da órbita direita, nasofaringe, retroperitонеu tronco celíaco, interaortocava e ilíacas comuns internas e região inguinal esquerda. Atendendo à agressividade e evolução rápida, foi decidido a administração de ARA-C de  $1\text{g}/\text{m}^2$  no dia 28 de Janeiro (dose total de 2g). Ao 5º dia de tratamento, o doente apresentava-se clinicamente estável, com melhoria da sintomatologia oftalmológica. Sem náuseas, vômitos ou alterações do trânsito intestinal. Objetivamente houve uma diminuição da lesão amigdalina esquerda, sem sinais de mucosite.

Considerando a recidiva após 10 anos, a boa condição física do doente e atendendo aos estudos publicados, iniciou terapêutica com ibrutinib a 22/02/2016, tendo tido dois episódios febris que se resolveram espontaneamente. Ao 13º após o início da terapêutica, doente refere algumas mialgias. Após um mês de terapêutica com ibrutinib, refere ainda algumas aftas na mucosa oral, negando outra sintomatologia, nomeadamente perda ponderal. Ao 26º dia de tratamento, o doente refere tosse e um episódio de diarreia, mas que não condicionam a qualidade de vida. Objetivamente apresentava-se com um bom estado geral, sem alterações da orofaringe e sem adenopatias cervicais palpáveis. Analiticamente: hemoglobina de 13,5g/dL, leucócitos  $16,47 \times 10^3/\mu\text{L}$ ,

neutrófilos  $4,78 \times 10^3/\mu\text{L}$ , e plaquetas  $278 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Manteve o plano com ibrutinib. Em Maio de 2016 o doente apresentava-se clinicamente estável, com boa tolerância à terapêutica. Analiticamente: hemoglobina de  $13,1\text{g/dL}$ , leucócitos  $12,43 \times 10^3/\mu\text{L}$ , linfócitos  $5,41 \times 10^3/\mu\text{L}$ , com 10,5% de linfócitos atípicos, neutrófilos  $3,85 \times 10^3/\mu\text{L}$ , e plaquetas  $296 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; DHL aumentada. Realizou controlo imagiológico com TC às órbitas, orofarige, tórax, abdómen e pelve que revelou ao nível das órbitas uma redução significativa do espessamento do cavum faríngeo e da lesão do canto interno da órbita direita, sem evidência de envolvimento por doença linfoproliferativa do restante anel de Waldeyer. Ao nível tóraco-abdomino-pélvico revelou pequenas formações ganglionares retroperitoneais, particularmente envolvendo a aorta proximal. Sem alterações ao exame objetivo.

Em Agosto de 2016 é notada uma linfocitose em crescendo, anemia e trombocitopenia (Hb  $9,8\text{g/dL}$  com macrocitose ligeira, leucócitos  $45 \times 10^3/\mu\text{L}$ , linfócitos  $17 \times 10^3/\mu\text{L}$  com 48% de linfócitos atípicos, neutrófilos  $1,36 \times 10^3/\mu\text{L}$  e plaquetas  $110 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), que levou à suspeita de falência do ibrutinib, tendo sido suspenso. Após uma semana, o doente recorre ao serviço de urgência (SU) por síndrome febril, com evolução de 4 dias,

associado a um quadro de cefaleias progressivo, confusão e diminuição da sensibilidade. Apresentava perfil tensional baixo e hiperlactacidemia, com resposta ao volume. Sem disfunção respiratório ou renal. Do estudo realizado no SU: Hb  $11,5\text{g/dL}$ , leucócitos  $45 \times 10^3/\mu\text{L}$ , linfócitos  $2,2 \times 10^3/\mu\text{L}$  com 7% de linfócitos atípicos, neutrófilos  $1,36 \times 10^3/\mu\text{L}$  e plaquetas  $54 \times 10^3/\mu\text{L}$ , eritroblasto 22,5/100, função renal e ionograma normais, LDH em crescendo  $284 > 402$  e PCR 290. Gasimetria com presença de lactatos (7,4). Ecografia abdominal e TC encefálica sem alterações. Tendo em conta o predomínio da sintomatologia neurológica, foram colocadas as hipóteses de infiltração linfomatosa e meningite por agente não identificado, sendo iniciada antibioterapia empírica após colheita para rastreio séptico. Melhoría rapidamente progressiva do quadro neurológico e resolução da febre nas primeiras 48h, com resolução completa dos défices. Não foram isolados quaisquer agentes nos produtos microbiológicos colhidos (hemocultura e líquido cefalorraquidiano (LCR)). O doente realizou RMN que revelou uma alteração difusa do tecido ósseo na base do crânio, côndilos da mandíbula e calote craniana, devido provavelmente a infiltração tumoral óssea. Após alta hospitalar, o doente retoma ibrutinib. Após um mês encontrava-se estável, com melhoria da

trombocitopenia. No início do mês de Outubro, o doente apresentava-se bastante queixoso, com dor óssea generalizada, astenia, anorexia e episódio febril de 38°C. Refere ainda sudorese profusa noturna nas últimas duas semanas. O quadro clínico do doente foi interpretado como progressão franca da doença. Considerando a ausência de benefício do tratamento com ibrutinib, este foi suspenso. O doente veio a falecer 5 dias depois.

## Discussão

O caso clínico anteriormente descrito revela a evolução clássica de um doente com LCM porém, com uma sobrevida já acima da média estimada. É de salientar a importância dos vários meios complementares de diagnóstico, nomeadamente os dados da morfologia, do estudo genético, imunofenotipagem e a sua correlação com a clínica, uma vez que se trata de um diagnóstico complexo, não só pela escassa sintomatologia, bem como pelos possíveis diagnósticos diferenciais. Atendendo à apresentação inicial (trombocitopenia e esplenomegalia) e considerando o resultado da biópsia de medula óssea, o primeiro diagnóstico foi de linfoma esplénico, tendo sido realizada esplenectomia.

No entanto, a morfologia do sangue periférico evidenciou células

atípicas, ligeiramente maiores que linfócitos, de onde se salienta a presença de um núcleo clivado. Contudo, o aspirado da medula óssea apenas relata a presença de linfócitos atípicos de tamanho ligeiramente aumentado, com escasso citoplasma e cromatina dessa. Esta discrepância entre os achados do sangue periférico e da medula óssea demonstra a dificuldade no diagnóstico bem como a necessidade de valorização e comparação de todos os exames. No linfoma esplénico da zona marginal geralmente observam-se linfócitos de tamanho médio, com núcleo redondo, cromatina dispersa e citoplasma abundante, sendo que no LCM, os linfócitos são igualmente de tamanho médio, mas o núcleo geralmente é segmentado com cromatina densa. Também é frequente a presença de células grandes blastoides com cromatina reticular e um ou dois nucléolos (46). Desta forma, comparando o aspirado da medula óssea com o esfregaço de sangue periférico, seria mais provável o diagnóstico de LCM. Após estudo anatomopatológico da peça operatória (baço), foi considerado estarmos em presença de linfoma B de pequenas células. Relativamente a este tipo de linfoma, é de salientar que tanto este como o LCM apresentam envolvimento da medula óssea (72% e 64% respetivamente) e que ambos são

CD5+; morfológicamente e como o próprio nome indica, geralmente o linfoma B de células pequenas apresenta células pequenas, bem diferenciadas e de aparência normal (16, 45). Após a realização do estudo imunohistoquímico e de biologia molecular, foi possível então o diagnóstico de LCM.

Como se tratava de um doente jovem ao momento do diagnóstico (57 anos), com um MIPI de baixo risco, foi possível uma terapêutica agressiva, com 8 ciclos de R-CHOP, seguido de transplante autólogo de células hematopoiéticas. Embora o doente tenha tido um período de remissão completa durante 8 anos com a terapêutica instituída, a doença voltou a surgir com necessidade de novas armas terapêuticas.

O tratamento com o ibrutinib tem-se mostrado fulcral na doença recidivante (38). As neoplasias hematológicas de células B são distúrbios que dependem de uma cascata de sinalização do BCR intacta, na qual a Btk apresenta um papel fulcral na sinalização. Constitutivamente ou após a ligação do antígeno, conduz à ativação de várias vias descendentes que ligam o BCR a proteínas envolvidas na sobrevivência celular, proliferação e migração. A maioria das neoplasias malignas de células B continua a expressar uma BCR superficial, e tem sido hipotetizado que a sinalização BCR

funcional é essencial para a sobrevivência e proliferação da célula maligna (39). Vários estudos concluíram que o ibrutinib demonstra eficácia duradoura como único agente no LCM recidivante (37, 39, 40). O alto nível de respostas observadas com ibrutinib em pacientes com linfoma de células B refratário suporta a hipótese de que a Btk é um mediador crucial do crescimento e da sobrevivência em neoplasias de células B (40). É ainda de salientar que o ibrutinib apresenta um perfil de toxicidade favorável, uma vez que o doente apenas teve um episódio diarreico, aftas da mucosa oral e algumas queixas de mialgias, sugerindo que o ibrutinib proporciona a oportunidade de tratamento com regimes menos intensivos e mais eficazes do que os atualmente disponíveis.

Outros fatores importantes a nível terapêutico são a taxa de resposta e taxa de sobrevida global. Um estudo de fase II publicado no New England Medical Journal, conclui que a taxa de resposta era de 68% e a taxa de sobrevida global aos 18 meses era de 58%, sendo que a sobrevivência livre de doença não atingiu um intervalo de confiança estatisticamente significativo (40, 46). No caso clínico descrito verificou-se que o doente apresentou uma boa resposta inicial ao ibrutinib, com razoável tolerância, contudo com uma duração de resposta de apenas 6

meses, sendo bastante inferior ao que está publicado na literatura.

## Conclusão

O LCM mostra-se um subtipo de linfoma desafiante pela complexidade associada ao diagnóstico, bem como no manuseamento da sua terapêutica associada ao mau prognóstico deste tipo de neoplasia (25, 47). Uma estratégia para potenciar melhores resultados é a monitorização da doença residual mínima (DRM), no sentido de se escolher a melhor opção: terapêutica intensiva vs de manutenção, sendo útil no prognóstico e avaliação da remissão da doença a longo prazo (48, 49, 50). A avaliação da DRM pode prever o resultado após a instituição terapêutica, quando aplicada em um ambiente experimental, com controlo rigoroso de qualidade. Fora deste quadro de investigação, atualmente não há indicação para o seu uso. Contudo, com o potencial dos inibidores de Btk, pode haver necessidade de usar a avaliação DRM como uma base para tomar orientar a decisão clínica (49, 50).

A evidência acumula-se e novos fármacos poderão ser incorporadas em alguns dos regimes terapêuticos convencionais. É provável que durante os próximos anos o paradigma do tratamento mude, fundamentalmente à medida que as evidências relativamente

ao ibrutinib se tornem mais claras e consistentes (48).

## Agradecimentos

Gostaria de agradecer à minha orientadora, Dr.<sup>a</sup> Alexandra Mota, pelo seu incentivo, disponibilidade e apoio que sempre me demonstrou. Aqui lhe exprimo a minha gratidão.

## Referências Bibliográficas

- (1) Robert Chen, MD, James Sanchez, MD and Steven T. Rosen, MD. Clinical Management Updates in Mantle Cell Lymphoma. Journal Oncology Cancer Network, April 15, 2016.
- (2) Varinder Kaur, Arjun Swami. Ibrutinib-associated tumor lysis syndrome in a patient with mantle cell lymphoma: A case report. Journal of Oncology Pharmacy Practice. March 11, 2016; 1078155216637218.
- (3) Martin Dreyling, Simone Ferrero. Personalized medicine in lymphoma: is it worthwhile? The mantle cell lymphoma experience. European Mantle Cell Lymphoma Network. 2015; 10.33224/haematol.2015.27472.
- (4) Arati A. Inamdhar, Andre Goy, Nehad M. Ayoub, Christen Attia, Lucia Oton, Varun Taruvai, Mark Costales, Yu-Ting Lin, Andrew

- Pecora and K. Stephen Su. Mantle cell lymphoma in the era of precision medicine-diagnosis, biomarkers and therapeutic agents. *Oncotarget*, Vol. 7, No. 30, April 23, 2016.
- (5) Swerdlow SH, Campo E., Harris NL et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. May 2011; 117(19): 5019–5032.
  - (6) Jares P, Campo E. Advances in the understanding of mantle cell lymphoma. *Br J Haematology*. 2008; 142:149-165.
  - (7) Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, Dave S, Wright G, Rosenwald A, Chiorazzi M, Iqbal J, Gesk S, Siebert R, De Jong D, Jaffe ES, Wilson WH, Delabie J, Ott G, Dave BJ, Sanger WG, Smith LM, Rimsza L, Braziel RM, MüllerHermelink HK, Campo E, Gascoyne RD, Staudt LM, Chan WC, Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood*. 2005; 106: 4315-4321.
  - (8) Xu W, Li JY. SOX11 expression in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2010; 51:1962-1967.
  - (9) Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res* 2006; 4:221-233.
  - (10) Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncology* Vol 15, No. 11, October 2014;15:e493-503.
  - (11) Kim YR, Eom KS. Simultaneous Inhibition of CXCR4 and VLA-4 Exhibits Combinatorial Effect in Overcoming Stroma-Mediated Chemotherapy Resistance in Mantle Cell Lymphoma Cells. *Immune Network*. 2014;14:296-306.
  - (12) Dreyling M., Thieblemont C., Gallamini A., Arcaini L., Campo E., Hermine O., Kluin-Nelemans JC., Ladetto M., Le Gouill S., Iannitto L., Pileri S., Rodriguez J., Schmitz N., Wotherspoon A., Zinzani A. and Zucca E.. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 2013; 24: 857–877.
  - (13) Dreyling M., Geisler C., Hermine O., Kluin-Nelemans H., Le Gouill S., Rule S., Shpilberg

- O., Walewski J. and Ladetto M.. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guide lines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25(Supplement3): iii83–iii92, 2014; 10.1093/annonc/mdu264.
- (14) Dreyling M, Ferrero S. The role of targeted treatment in mantle cell lymphoma: is transplant dead or alive? *Haematologica*. 2016;101(2):104-114. doi:10.3324/haematol.2014.119115.
- (15) Gao J, Peterson L, Nelson B, Goolsby C, Chen YH. Immunophenotypic variations in mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2009; 132:699-706.
- (16) Kasper D., MD, Hauser S., MD, Jameson L., MD, PhD, Longo D., MD, Loscalzo J., MD. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed., Mc Graw Hill Education, 2015, pp. 695-710.
- (17) The Leukemia & Lymphoma Society (LLS). Mantle Cell Lymphoma Facts No. 4 in a series providing the latest information for patients, caregivers and healthcare professionals, 2014.
- (18) Vose, Julie, MD, Tefferi, Ayalew Tefferi. CME Information: Mantle Cell Lymphoma: 2015 Update on Diagnosis, Risk-stratification and Clinical Management. *American Journal of Hematology*, Vol. 90, No 8, August 2015.
- (19) Hoster E., Klapper W., Hermine O., Kluin-Nelemans C., Walewski J., Hoof van A., Trneny M., Christian G., Raimondo F., Szymczyk M., Stilgenbauer S., Thieblemont C., Hallek M., Forstpointner R., Pott C., Ribrag V., Doorduijn J., Hiddemann W., Martin D. and Unterhalt M.. Confirmation of Mantle-Cell Lymphoma International Prognostic Index in Randomized Trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 32, No 13, May 2014; 32:1338-1346.
- (20) Hoster E., Dreyling M., Klapper w., Gisselbrecht C., Hoof van A., Kluin-Nelemans H., Pfreundschuh M., Reiser M., Metzner B., Einsele H., Norma P., Jung W., Wormann B., Ludwig W., Duhrsen U., Eimermacher h., Wandt H., Hasford J., Hiddemann W., Unterhalt M.. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008; 111:558-565.

- (21) He X, Chen Z, Fu T, Jin X, Yu T, Liang Y, Zhao X, Huang L. Ki-67 is a valuable prognostic predictor of lymphoma but its utility varies in lymphoma subtypes: evidence from a systematic meta-analysis. *BMC Cancer*, 2014; 14, 153.
- (22) Chen Y., Juuehua G., Fan, G., Peterson L.. Nuclear expression of sox 11 is highly associated with mantle cell lymphoma but is independent of t(11;14)(q13,q32) in non-mantle cell B-cell neoplasms. *Modern Pathology*. 2010; 105–112;DOI:10.1038/modpathol.2009.140.
- (23) Hartmann E., Fernandez V., Moreno V., et al. Five-gene model to predict survival in mantle-cell lymphoma using frozen or formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26:4966-72.
- (24) Ruan J., Martin P.. Which Patients With Mantle cell Lymphoma Do Not Need Aggressive Therapy. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016; 11:234-240.
- (25) Campo E., Rule S.. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. 2014; DOI 10.1182/blood-2014-05521898.
- (26) Bernstein SH., Epner E., Unger JM., et al. A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol*. 2013; 24:1587-93.
- (27) Geisler CH., Kolstad A., Laurell A., et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*. 2008; 112:2687-93.
- (28) Ruan J., Martin P., Shah B., et al. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. *New England Journal Medicine*. 2015; 373:1835-44.
- (29) Visco C., Finotto S., Zambello R., et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(11): 1442-1449.
- (30) Raty R., Honkanen T., Jantunen E., et al. Prolonged



- immunochemotherapy with rituximab, cytarabine and fludarabine added to cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone and followed by rituximab maintenance in untreated elderly patients with mantle cell lymphoma: a prospective study by the Finnish Lymphoma Group. *Leukimia Lymphoma*. 2012; 53(10):1920-1928.
- (31) Public summary of opinion on orphan designation Temsirolimus for the treatment of mantle cell lymphoma. 2011. EMA/COMP/195543/2008 Rev.1 Committee for Orphan Medicinal Products
- (32) Committee for Medicinal Products for Human Use. First medicine for rare blood cancer EMA recommends Imbruvica for the treatment of Waldenström's macroglobulinaemia. 2015. EMA/CHMP/335706/2015
- (33) Ansell SM., Tang H., Kurtin PJ., et al. Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Oncology*. 2011; 12(4):361-368.
- (34) Hambley B., Caimi P. Willim B.. Bortezomib for the treatment of mantle cell lymphoma: na update. *Ther Adv Hematol*. 2016; Vol. 7(4) 196-208.DOI:10.1177/2040620716648566.
- (35) Robak t., M.D., Huang H., M.D., Jin J., M.D., Zhu J., M.D., Liu T., M.D., Samoilova O., M.D., Pylypenko H., M.D., Verhoef G., M.D., Ph.D., et al. Bortezomib-Based Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015; 372:944-53.DOI: 10.1056/NEJMoa1412096.
- (36) Committee for Medicinal Products for Human Use. Imbruvica – ibrutinib: Summary of opinion (post authorisation). 2016; EMA/CHMP/493040/2016.
- (37) Cinar M., Hamedani F., Mo Z., Cinar B., Amin H., Alkan S.. Bruton tyrosine kinases commonly overexpressed in mantle cell lymphoma and its attenuation by ibrutinib induces apoptosis. *Leukemia Research*. 2013; 1271-1277.
- (38) Deborah M. Stephens and Stephen E. Spurgeon. Ibrutinib in mantle cell lymphoma patients: glass half full? Evidence and opinion. *Ther Adv Hematol*. 2015, Vol. 6(5) 242 – 252. DOI: 10.1177/2040620715592569.
- (39) Ranjana H. Advani, Joseph J. Buggy, Jeff P.

- Sharman, Sonali M. Smith, Thomas E. Boyd, Barbara Grant, Kathryn S. Kolibaba, Richard R. Furman, Sara Rodriguez, Betty Y. Chang, Juthamas Sukbuntherng, Raquel Izumi, Ahmed Hamdy, Eric Hedrick, and Nathan H. Fowler. Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Has Significant Activity in Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. *J Clin Oncol*. 2013; 31:88-94.
- (40) Michael L. Wang, M.D., Simon Rule, M.D., Peter Martin, M.D., Andre Goy, M.D., Rebecca Auer, M.D., Ph.D., Brad S. Kahl, M.D., et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2013; 369:507-16.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1306220.
- (41) Chiron David, Liberto Maurizio Di, Martin Peter, Xiangao Huang et al. Cell Cycle Reprogramming for PI3K Inhibition Overrides Relapse-Specific C481S BTK Mutation Revealed by Longitudinal Functional Genomics in Mantle Cell Lymphoma. *Cancer Discov*. 2014; 4(9): 1022–1035.  
DOI:10.1158/2159-8290.CD-14-0098.
- (42) Maddocks k., Christian B., Jaglowski S., Flynn J. et al. A phase 1/1b study of rituximab, bendamustine, and ibrutinib in patients with untreated and relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2014; DOI 10.1182/blood-2014-08597914.
- (43) European MCL network: Triangle Study. Dados do estudo disponíveis em: [http://www.european-mcl.net/en/clinical\\_studies\\_detail.php?id=57&PHPSESSID=0e1822cb0b49755fb45482d4021034ad](http://www.european-mcl.net/en/clinical_studies_detail.php?id=57&PHPSESSID=0e1822cb0b49755fb45482d4021034ad).
- (44) Jason Kaplan, MD. “A Phase II Clinical Trial Evaluating Ibrutinib Maintenance Following Intensive Induction for Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma (MCL) [ClinicalTrials: NCT02242097].
- (45) Lannitto, Emilio; Tripodo, Claudio. How I diagnose and treat splenic lymphomas. *Blood*. 2010; DOI10.1182/blood-2010-09271437.
- (46) Chan Yoon Cheah, John F. Seymour, and Wang M.. Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016; 34:1256-1269.
- (47) Furtado, Michelle; Rule, Simone. Indolen Mantle Cell Lymphoma. *Haematologica*. 2011, 96:1086-1088. DOI: 10.3324/haematol.2011.047357.

- (48) Rule Simon. Frontline therapy and role of high-dose consolidation in mantle cell lymphoma. American Society of Hematology - Education Program. December 2016.
- (49) Fernández V., Salameró O., Espinet B., Solé F., Royo C., et al. Genomic and Gene Expression Profiling Defines Indolent Forms of Mantle Cell Lymphoma. Cancer Res. 2010; 1408-18. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3419.
- (50) Hoster E., Pott C. Minimal residual disease in mantle cell lymphoma: insights into biology and impact on treatment. American Society of Hematology - Education Program. December 2016.